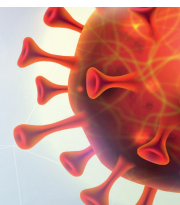


NIRMATRELVIR / RITONAVIR (PAXLOVID^{MC})

Analyse de l'étude EPIC-HR et position clinique préliminaire



Cet outil de diffusion s'adresse principalement aux cliniciens pour un usage en milieu extrahospitalier. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Le contenu repose sur une revue rapide en continu de la littérature scientifique disponible au moment de sa réalisation, des données confidentielles non publiques fournies par le fabricant et il est soutenu par le savoir et l'expérience de cliniciens et d'experts québécois qui ont contribué à la réflexion. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cet outil qui se veut complémentaire aux autres documents de l'INESSS. Pour plus de détails, consulter inesss.qc.ca/COVID-19.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES

- ➔ L'INESSS base sa position clinique préliminaire notamment sur de l'information fournie par le fabricant dans le cadre du processus d'homologation. Aucun article n'a été publié à ce jour dans un journal révisé par les pairs.
- ➔ L'essai clinique EPIC-HR a été réalisé chez une population adulte non vaccinée, sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 et infectée avec le variant Delta.
- ➔ La situation québécoise actuelle est différente ; la population est fortement vaccinée, donc généralement bien protégée contre les hospitalisations, et le variant Omicron, plus contagieux mais moins virulent que le variant Delta, est largement dominant. Ainsi, l'ampleur des bénéfices escomptés dans le contexte actuel est nécessairement moindre que celle rapportée dans l'étude EPIC-HR.
- ➔ En réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux considérant la commercialisation de ce nouvel antiviral dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19, et dans le contexte de difficultés d'approvisionnement anticipées, l'INESSS a procédé à un exercice de priorisation visant à identifier les populations les plus à risque d'évolution défavorable qui pourraient le recevoir.
- ➔ La position préliminaire élaborée tient compte de l'analyse des données disponibles non publiques, du contexte épidémiologique actuel, des recommandations d'autres organisations, de l'évaluation par Santé Canada, et de la consultation de cliniciens, experts, éthiciens et citoyens. Pour plus de détails, consulter les [Faits saillants](#).
- ➔ Cette position préliminaire ne reflète pas forcément les opinions de toutes personnes consultées. L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. L'INESSS mettra à jour cette position au fur et à mesure que de nouvelles données probantes s'ajouteront.
- ➔ L'INESSS rappelle que, indépendamment des risques de pénurie et des difficultés d'approvisionnement temporaires possibles, tous les efforts devraient être consentis pour intégrer des patients dans des projets de recherche si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques.

NIRMATRELVIR / RITONAVIR (PAXLOVID^{MC})

- ➔ PAXLOVIDTM est un traitement antiviral composé de nirmatrelvir et de ritonavir.
- ➔ Le nirmatrelvir, un nouvel antiviral, est un inhibiteur spécifique de la protéase 3CL du SRAS-CoV-2 dont l'action antivirale inhibe la réplication du virus.
- ➔ Le ritonavir, un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est utilisé dans Paxlovid^{MC} comme potentialisateur pharmacologique, exploitant son activité inhibitrice puissante du CYP3A4. Le ritonavir ralentit ainsi le métabolisme et l'élimination du nirmatrelvir, ce qui optimise les concentrations plasmatiques et la durée d'action de ce dernier.
- ➔ Les résultats d'une étude de phase I n'a soulevé aucune préoccupation relative à la tolérance ou l'innocuité et confirmé que l'administration concomitante de ritonavir permet d'accroître les concentrations plasmatiques de nirmatrelvir de façon significative. La CI_{90} permettant la neutralisation du SRAS-CoV-2 *in vitro* est beaucoup plus faible qu'avec d'autres coronavirus, ce qui augmente la confiance quant à la plausibilité d'une activité antivirale importante contre le SRAS-CoV-2.
- ➔ Les données préliminaires suggèrent que le nirmatrelvir conserve son activité antivirale *in vitro* contre les variants préoccupants, y compris Omicron.

QUE DISENT LES DONNÉES SCIENTIFIQUES À CE JOUR

➔ L'essai clinique EPIC-HR, un essai comparatif à répartition aléatoire en double aveugle de phase II/III multicentrique principalement réalisé aux États-Unis. Il a été réalisé chez des personnes :

- Non vaccinées et qui n'avaient aucun antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 documentée
- Infectées à 98 % avec le variant Delta, avec une confirmation par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) ou antigénique
- Symptomatiques depuis 5 jours ou moins avec des symptômes légers à modérés (sans besoin d'un apport en oxygène)
- Non hospitalisés au moment du recrutement
- À risque élevé de développer des complications de la COVID-19 menaçant le pronostic vital (hospitalisation ou décès)
- Dont les caractéristiques principales sont les suivantes :

Âge médian 46 ans (18-88) ; âgés de 60 ans et plus (21,6 %) ; obésité avec indice de masse corporelle (IMC) > 30 : 36,8 % ; obésité ≥ 35 : 12,6 % ; IMC > 40 (5,2 %) ; fumeurs (39,0 %) ; hypertension artérielle (32,9 %) ; diabète (12,2 %) ; maladie pulmonaire chronique (4,6 %) ; trouble cardiovasculaire (4,1 %). L'insuffisance rénale chronique, le cancer et l'immunosuppression sont des conditions très peu représentées dans l'essai avec moins de 1 % respectivement.

Paramètres	EPIC-HR (N = 2 246)
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	
 ou 	Symptômes ≤ 3 jours Réduction du risque relatif de 89 % des hospitalisations (≥ 24 h) ou décès (au jour 28), avec une réduction qui pourrait se situer entre 72 % et 96 % selon l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. Réduction du risque absolu : 5,8 % (0,7 % dans le groupe traité contre 6,5 % dans le groupe placebo) Nombre de sujets à traiter¹ pour prévenir une hospitalisation (≥ 24 h) ou décès (au jour 28) de plus que le groupe placebo : 18 (risque de base d'hospitalisation ou de décès du groupe placebo = 6,5 %)
CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE	
 ou 	Symptômes ≤ 5 jours Réduction du risque relatif de 88 % des hospitalisations (≥ 24 h) ou décès (au jour 28), avec une réduction qui pourrait se situer entre 75 % et 94 % selon l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. Réduction du risque absolu : 5,5 % (0,8 % dans le groupe traité contre 6,3 % dans le groupe placebo) Nombre de sujets à traiter¹ pour prévenir une hospitalisation (≥ 24 h) ou décès (au jour 28) de plus que le groupe placebo : 19 (risque de base d'hospitalisation ou de décès du groupe placebo = 6,3 %)
	Symptômes ≤ 3 jours Réduction du risque (absolu) de décès au jour 28 (0 décès contre 9 décès, soit 0 % contre 1,3 %) Symptômes ≤ 5 jours Réduction du risque (absolu) de décès au jour 28 (0 décès contre 12 décès, soit 0 % contre 1,1 %)

1. Le nombre de sujet à traité (NST) pour prévenir un événement a été calculé par l'INESSS selon la formule suivante tirée de Furukawa et al., 2002 : NST = 1 / (PEER x (1-RR)) où PEER = patient expected event rate.

INNOCUITÉ CHEZ LA POPULATION ÉTUDIÉE

Effets indésirables les plus fréquents

- ➔ Dysgueusie (**6% contre <1%** dans le groupe placebo)
- ➔ Diarrhée (**3% contre 2%** dans le groupe placebo)
- ➔ Hypertension (**1% contre <1%** dans le groupe placebo)
- ➔ Myalgie (**1% contre <1%** dans le groupe placebo)

Fréquence de la survenue d'effets indésirables graves : **1,6 % contre 6,6 %** dans les groupes traités et placebo, respectivement

Profil favorable en absence de contre-indications absolues ou d'interactions-médicamenteuses significatives

EPIC-SR

Les résultats finaux des analyses de sous-groupes de l'étude EPIC-SR, portant sur des participants vaccinés à haut risque de développer des complications de la COVID-19, laquelle est actuellement en cours de réalisation, devraient indiquer si des personnes vaccinées sont susceptibles ou non de bénéficier de ce traitement antiviral.

POSITION CLINIQUE PRÉLIMINAIRE

L'INESSS considère que, dans le contexte actuel avec la difficulté d'approvisionnement, ce traitement devrait être offert en priorité aux personnes à très haut risque d'évolution défavorable, indépendamment de leur statut vaccinal, soit:

- ➔ les adultes immunosupprimés, non hospitalisés, symptomatiques depuis 5 jours ou moins, avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par TAAN, ou un test antigénique rapide ;
- ➔ qui ne présentent pas de contre-indications en raison de leur état de santé ou de leur médication concomitante ;
- ➔ et qui n'ont pas accès au sotrovimab, lequel demeure le traitement de choix si les approvisionnements et l'accessibilité le permettent.

Selon la disponibilité résiduelle et l'augmentation anticipée de l'approvisionnement, l'accès à l'association nirmatrelvir/ritonavir pourra éventuellement être étendu à d'autres clientèles non adéquatement vaccinées ou protégées et à haut risque de complications de la COVID-19. Cette décision devra reposer sur le jugement du clinicien, et ce, en concertation avec les acteurs au sein des établissements de santé et de services sociaux qui ont la responsabilité d'identifier les personnes à traiter en priorité.

Sont considérées immunosupprimées les personnes qui présentent une condition (p.ex. VIH non contrôlé ou SIDA, greffe, certains cancers actifs [p.ex. hématologiques], maladie auto-immune, hypogammaglobulinémie) OU un traitement qui compromet leur immunité cellulaire ou humorale, et ce peu importe leur statut vaccinal.

La liste non exhaustive et évolutive ci-dessous présente les traitements immunosuppresseurs ciblés :

- ➔ un traitement antirejet chez les greffés (p. ex. tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, évérolimus)
- ➔ un antimétabolite (p.ex. méthotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine),
- ➔ un inhibiteur du protéasome,
- ➔ un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton ou certains autres agents antinéoplasiques (p.ex. cladribine, 5-FU)
- ➔ une immunothérapie ciblant l'activation ou la différenciation des lymphocytes B ou T (p.ex. ocrélizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, obinutuzumab, blinatumomab, daratumumab, basiliximab, globulines anti-thymocytes)
- ➔ un inhibiteur des Janus kinases (p.ex. baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, ruxolitinib)
- ➔ un immunosuppresseur (p.ex. [corticostéroïdes à forte dose](#) [p.ex. prednisone plus de 20 mg par jour ou son [équivalent](#)])

Ne sont pas considérées comme immunosupprimées et à très haut risque d'évolution défavorable les personnes prenant un immunomodulateur (p.ex. hydroxychloroquine) OU une biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur (tel que TNF α , IL-1, IL-6, IL-17/23, intégrines) utilisée en monothérapie OU une corticothérapie considérée comme [non immunosuppressive](#).

▲ MISE EN GARDE

Le risque de développer des complications de la COVID est d'autant plus grand que les personnes présentent:

- ➔ un âge avancé
- ➔ plusieurs co-morbidités
- ➔ une ou plusieurs des conditions de santé à haut risque de complications non contrôlée(s)

La décision d'instaurer le traitement par l'association nirmatrelvir/ritonavir devra reposer sur l'appréciation de la balance bénéfices-risques et la faisabilité du suivi et de la gestion des interactions médicamenteuses (compétences, ressources disponibles).

Un clinicien qui considère prescrire l'association nirmatrelvir/ritonavir doit être conscient des limites des données scientifiques actuellement disponibles. En effet, la validité externe de l'étude EPIC-HR est compromise par un certain nombre d'éléments ; l'étude a été réalisée chez des personnes non vaccinées et principalement infectées avec le variant Delta (98 % Delta, aucun Omicron). Par ailleurs, 21,6 % des participants de l'étude EPIC-HR étaient âgés de plus de 60 ans et les facteurs de risque les plus représentés sont l'hypertension artérielle, l'obésité et le tabagisme actif. Les immunosupprimés représentaient moins de 1 % des participants. L'ensemble de ces facteurs limite la généralisabilité des résultats à des personnes non adéquatement vaccinées ou protégées plus âgées ou présentant un fardeau de comorbidités plus élevé. Il devra donc rester à l'affût de l'avancement des connaissances scientifiques et faire preuve de prudence concernant les interactions médicamenteuses en travaillant de concert avec un pharmacien au besoin.

Pour une prise de décision éclairée, il sera important de présenter les avantages et inconvénients (p.ex. effets indésirables, interactions médicamenteuses possibles) de ce nouvel antiviral à la personne, ou son proche aidant.

QUI NE DEVRAIT PAS RECEVOIR DU NIRMATRELVIR/RITONAVIR

Personnes avec des antécédents de réactions graves d'hypersensibilité (nécrolyse toxique épidermique ou syndrome de Stevens-Johnson) à l'un de ses ingrédients de la formulation.

Personnes recevant des médicaments dont l'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 fait l'objet d'une contre-indication absolue (sauf si le médicament peut être cessé temporairement sans porter préjudice au patient) OU recevant un inducteur puissant du CYP3A4 (liste non exhaustive)

- ➔ Antagoniste alpha 1 adrénergique : *alfuzosine*
- ➔ Antagoniste de l'aldostérone : *Éplérénone*
- ➔ Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : *bosentan*
- ➔ Antiagrégants plaquettaires : *ticagrelor*
- ➔ Antiangineux : *ranolazine*
- ➔ Antiarythmiques : *amiodarone, dronedarone, flécaïnide, ivabradine, propafénone, quinidine*
- ➔ Antibiotique : *acide fusidique*
- ➔ Anticancéreux : *apalutamide, nératinib, vénétoclax*
- ➔ Anticoagulants : *rivaroxaban*
- ➔ Anticonvulsivants : *carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital*
- ➔ Antifongiques azolés : *voriconazole*
- ➔ Antigoutteux : *colchicine*
- ➔ Antimycobactéries : *rifampine*
- ➔ Antipsychotiques : *lurasidone, pimozide, clozapine*
- ➔ Antiviraux : *Glécaprévir/pibrentasvir*
- ➔ Autres : *Flibansérine, millepertuis*
- ➔ Bêta-2 agonistes à longue action : *Salmétérol*
- ➔ Dérivés de l'ergot de seigle : *dihydroergotamine, ergonovine*
- ➔ Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : *lovastatine, simvastatine*
- ➔ Inhibiteurs de la PDE5 : *sildénafil (hypertension artérielle pulmonaire), vardénafil (dysfonction érectile)*
- ➔ Inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides : *lomitapide*
- ➔ Sédatifs/hypnotiques : *triazolam, midazolam*

Personnes recevant des médicaments dont l'élimination est grandement dépendante du CYP3A4 et pour lesquels une élévation des concentrations peut être associée à des conséquences graves

Le traitement par le Paxlovid ne devrait pas être instauré chez des personnes recevant des médicaments dont l'élimination est grandement dépendante du CYP3A4 et pour lesquels une élévation des concentrations peut être associée à des conséquences graves si un suivi étroit des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables (même si un ajustement de la dose a été entrepris) n'est pas réalisable au cours du traitement. L'évaluation peut faire appel aux sources d'informations pharmacologiques usuelles telles que Micromedex, Lexicomp, le guide thérapeutique VIH/VHC (<https://www.guidetherapeutiquevih.com>) ou au Liverpool University COVID-19 drug interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/>)

Insuffisance rénale chronique sévère ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) ou terminale (hémodialyse)

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Class C et cirrhose)

Femmes enceintes

Personnes de moins de 18 ans

ALTERNATIVE DE TRAITEMENT

Pour ces conditions, si la disponibilité le permet, d'autres traitements devraient être considérés, comme le sotrovimab.

MODALITÉS D'USAGE

ADULTE		
Médicaments ¹	Posologie ²	Durée du traitement
Nirmatrelvir	300 mg BID PO	Cinq jours
	Pour les patients avec une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/min}$)	
	150 mg BID PO	
Ritonavir	100 mg BID PO	

1. Se référer à la [monographie](https://www.guidetherapeutiquevih.com) de produit ainsi qu'aux outils d'analyse d'interactions médicamenteuses usuels ou plus spécifiques (ex. Liverpool COVID-19 Interactions [\[covid19-druginteractions.org\]](https://covid19-druginteractions.org) ou <https://www.guidetherapeutiquevih.com>).

2. Aucun ajustement nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée ni chez des personnes recevant du ritonavir ou du cobistat pour un traitement du VIH ou du VHC.

CRITÈRES D'ARRÊT

- Le traitement avec de la combinaison antivirale nirmatrelvir/ritonavir devrait être interrompu dans les situations suivantes :
 - En présence d'une réaction allergique ou d'un effet indésirable grave

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19> (consulté le 29 décembre 2021).

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID™ [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/155050/download> (consulté le 29 décembre 2021).

Lewnard, JA, Hong VX, Patel MM, et coll. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. Publié le 11 janvier 2022. Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v1> (consulté le 12 janvier 2022)

MONOGRAPHIE AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS- PrPAXLOVID^{MC} [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064314.PDF (consulté le 17 janvier 2022).

Oral Antiviral Agents for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt---oral-antivirals-2021-12-24.pdf> (consulté le 29 décembre 2021).

Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science 2021:eabl4784

Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results> (consulté le 29 décembre 2021).

The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/> (consulté le 17 janvier 2022).

Vangeel, L., De Jonghe, S., Maes, P., Slechten, B., Raymenants, J., André, E., Neyts, J. and Jochmans, D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. bioRxiv 2021 : 2021.12.27.474275.